

Diagnostik und Therapie der Amenorrhoe
am Beispiel einer Untersuchung
von 436 Fällen aus dem Krankengut
der Hormonsprechstunde der
II. Universitätsfrauenklinik München

Karl-Ludwig Rodegast

1981

Aus der II. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. K. Richter

Diagnostik und Therapie der Amenorrhoe am
Beispiel einer Untersuchung von 436 Fällen
aus dem Krankengut der Hormonsprechstunde
der II. Universitätsfrauenklinik München

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Karl-Ludwig Rodegast

München

1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Richter

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 10. 1981



I. Therapieformen der Amenorrhoe und der Ovulationsauslösung	1
1. Kaufmannschema	1
2. Gonadotropinbehandlung	2
3. Clomiphentherapie	3
4. Prolaktinhemmung	5
II. Auf therapeutische Ziele und Möglichkeiten gerichtete Diagnostik	6
1. Krankengut und Methodik	6
2. Erstellung eines Diagnoseschemas	10
a. WHO-Schema	10
b. Schema nach Speroff	13
c. Schema der Hormonsprechstunde der II. Frauenklinik	16
3. Diagnostisches Vorgehen nach dem erstellten Schema am Beispiel der Untersuchung von 436 Patientinnen mit dem Leitsymptom Amenorrhoe	17
a. Prolaktinbestimmung im Serum	17
Hyperprolaktinämie - Maßnahmen in Abhängigkeit vom therapeutischen Ziel:	20

- Kinderwunsch	20
- kein Kinderwunsch - keine Galaktorrhoe	21
- kein Kinderwunsch - Galaktorrhoe	22
b. Gestagentest positiv bei normalem Prolaktinspiegel im Serum	23
- Kinderwunsch	25
- kein Kinderwunsch - keine Kontra- zeption erforderlich	26
- kein Kinderwunsch - Kontrazeption erforderlich	27
c. Östrogentest bei normalem Prolaktin und negativem Gestagentest	28
- Östrogentest negativ:	28
Rokitansky-Küster-Syndrom	
testikuläre Feminisierung	
Asherman-Syndrom	
d. Gonadotropinbestimmung bei positivem Östrogentest	32
- Gonadotropine hoch:	32
Ovarialinsuffizienz	
XO-Dysgenese (Turnersyndrom und Mosaik)	
XY-Dysgenese frühe Form (Swyer- Syndrom)	
- Gonadotropine niedrig:	36
Kinderwunsch	37

III. Diskussion der statistischen Befunde der endokrinen Parameter	42
1. FSH	42
2. LH	45
3. Basalprolaktin	45
IV. Fraglichkeit der LRF-Stimulierungen	48
V. Zusammenfassung	52
VI. Literatur	53
VII. Lebenslauf	61

I. Therapieformen der Amenorrhoe und der Ovulationsauslösung

Die Amenorrhoe stellt die schwerste Form einer Störung des Menstruationszyklus dar. Die Ursache für diese Störung liegt häufig auch auf endokrinologischer Seite.

So haben sich die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der gynäkologischen Endokrinologie beim Leitsymptom Amenorrhoe in den letzten Jahren wesentlich weiterentwickelt. Die Diagnostik wurde durch radioimmunologische Bestimmungsmethoden von Hormonen sehr verfeinert. Die Therapiemöglichkeiten beziehen sich vor allem auf die Entwicklung von wirksamen ovulationsauslösenden Methoden.

1. Kaufmannschema

Rückblickend nahmen diese Möglichkeiten mit einer klinischen Arbeit von Dr. Carl Kaufmann, Oberarzt der Universitätsfrauenklinik der Charité in Berlin, ihren Ausgang. Veröffentlicht wurde die Arbeit im Zentralblatt für Gynäkologie 1932 mit dem Titel: "Umwandlungen der Uterusschleimhaut einer kastrierten Frau aus dem atrophischen Stadium in das der sekretorischen Funktion durch Ovarialhormone" (20).

Durch rhythmusgerechte Verabfolgung von Östrogenen und Gestagenen wird das Endometrium zur Proliferation angeregt und zur sekretorischen Umwandlung gebracht. Diese Therapieform, das sogenannte "Kaufmannschema", wurde später den physiologischen Verhältnissen angenähert. In der zweiten Zyklusphase wird dem normalen

Zyklus entsprechend außer dem Gestagen- auch ein Östrogenpräparat verabreicht. Dieser Hormonmedikation folgt eine regelähnliche Abbruchblutung. Die Wirkung dieser Therapie ist rein symptomatisch auf die zyklischen Blutungen ausgerichtet. Den Östrogengaben ist eine gewisse Bedeutung als Osteoporoseprophylaxe zuzuschreiben. Mit Hilfe dieser Medikation kann die Ausbildung der Genitalorgane und der Mammæ bei entsprechender Hypoplasie gefördert werden (21).

2. Gonadotropinbehandlung

Bei der Therapie der anovulatorischen Amenorrhoe steht seit ungefähr 20 Jahren die Möglichkeit der Gonadotropinbehandlung zur Verfügung.

Die Gonadotropine setzen sich aus zwei Faktoren zusammen: 1. das follikelstimulierende Hormon (FSH), das, wie der Name sagt, primär das Wachstum und die Ausreifung der Follikel stimuliert, 2. das luteinisierende Hormon (LH), welches verantwortlich ist für die endgültige Ausreifung des FSH stimulierten Follikels, für die Ovulation und für die Umwandlung der Follikelzellen in ein funktionierendes Corpus Luteum.

Die Therapie mit Gonadotropinen erfolgte anfangs mit Präparaten aus tierischem Ausgangsmaterial. Nach Gabe von Stutenserumgonadotropin (PMS = pregnant mare serum) - meist in Verbindung mit HCG wurden Follikelreifung, Anstieg der Östrogenproduktion und auch Ovulationen beobachtet. Nach wiederholter Gabe bildeten sich jedoch im Organismus neutralisierende Antikörper gegen das heterologe Gonadotropin, durch welche die stimulierende Wirkung auf das Ovar aufgehoben wurde (allergische Reaktion - Serumkrankheit).

Neben tierischen Gonadotropinen stehen auch menschliche Gonadotropine zur Verfügung. Präparationen aus menschlichen Hypophysen, die bei der Sektion gewonnen werden, sind nur in geringem Umfang vorhanden. Deshalb wurde Urin von Frauen in der Menopause zur Extraktion von Gonadotropinen herangezogen.

Die menschlichen Gonadotropinpräparate werden eingesetzt, um Ovulationen auszulösen. Das bedeutet, daß sie bei anovulatorischen, sterilen Frauen mit Kinderwunsch Verwendung finden. Diese Behandlungen sind letztlich eine Substitution. Es ist daher nicht damit zu rechnen, daß sich nach Beendigung der Therapie ein normaler Zyklus mit entsprechender Ovarialfunktion einstellt (3, 4, 5, 6, 23).

Seit kurzer Zeit wird folgende Form der Ovulationsinduktion durchgeführt: Durch rhythmische Gabe von GnRH (alle 90 Minuten 10 µg mit einer Miniinfusionspumpe) kommt es bei hypothalamischen Störungen zur Follikelreifung und Ovulation (Knobil und Leyendecker - "permissive role of GnRH) (26).

3. Clomiphentherapie

Eine weitere Form der Auslösung von Ovulationen besteht in der Gabe von Clomiphen.

Die erste medikamentöse Ovulationsauslösung gelang mit dem Stilben-Derivat MER 25. Seitdem wurde eine Reihe von Substanzen als sogenannte Ovulationsinduktoren entwickelt und erprobt. Sie können nach ihren östrogenen und progestativen Eigenschaften eingeteilt werden. Zur ersten gehören

neben Clomiphen als bekanntestem Vertreter das Cyclophenyl und das 3-Methoxy-epi-oestriol, zur zweiten Gruppe das Retroprogesteron RO 48347 (36, 37).

In Versuchen an der Ratte hatte sich Clomiphen ursprünglich als wirksamer Hemmer der Gonadotropinabgabe und der Fertilität erwiesen. Als es 1961 auf seinen etwaigen kontrazeptiven Effekt beim Menschen untersucht wurde, stellte Greenblatt überraschend fest, daß seine Anwendung bei vielen anovulatorischen Frauen Ovulationen auslöste (12). Ähnliche Beobachtungen wurden über ein Analog des Clomiphens, das MER 25 gemacht. Wegen relativ starker Toxizität wurde diese Substanz jedoch aus der klinischen Erprobung gezogen.

Die Wirksamkeit von Clomiphen in der Behandlung anovulatorischer Zyklusstörungen wurde vielfach bestätigt. Das gestörte Verhältnis zwischen Ovar und dem Hypothalamus - Hypophysensystem läßt sich durch Clomiphen jedoch nur dann regulieren, wenn jedes dieser drei Organe funktions- und reaktionsfähig ist (11, 14, 17).

Der Wirkungsmechanismus, der zur Ovulation führt, kann so beschrieben werden:

Clomiphen besitzt einen schwachen östrogenen Effekt; durch die dem 17- β -Östradiol ähnliche Konfiguration kann es an die Östrogenrezeptoren im Hypothalamus gebunden werden und eine Bindung der natürlichen Östrogene verhindern. Im Hypothalamus führt dies zu einer vermehrten Freisetzung von Gonadotropin-Releasing-Hormonen, welche die Sekretion der hypophysären Gonadotropine stimulieren, und diese wiederum beeinflussen die Ovarialfunktion.

4. Prolaktinhemmung

Durch die Möglichkeit, Prolaktin im Blut zu messen und durch die Erkenntnis, daß viele ovarielle Funktionsstörungen mit einer Hyperprolaktinämie und einer Galaktorrhoe einhergehen, ergibt sich ein zusätzliches diagnostisches Problem und eine weitere Indikationsstellung für die entsprechende Therapie.

Zur konservativen Therapie steht der Prolaktinhemmer 2-Brom-Alpha-Ergocryptin zur Verfügung. Es handelt sich um ein Ergolinderivat, das die Herabsetzung einer gesteigerten Prolaktinausschüttung bewirkt, die meist mit einer gestörten Ovarialfunktion kombiniert ist. Das Präparat wird vor allem bei leichter erhöhten Prolaktinwerten ohne faßbare organische Veränderungen an der Hypophyse eingesetzt. Die Ursache für diese Hyperprolaktinämie ist meist ein Mikroadenom des Hypophysenvorderlappens, das sich radiologisch kaum erfassen läßt (2, 21, 31, 32, 33, 40).

Bei exzessiven Serumprolaktinerhöhungen durch prolaktinbildende Tumoren der Adenohypophyse ist eine selektive Hypophysektomie indiziert.

II. Auf therapeutische Ziele und Möglichkeiten gerichtete Diagnostik

1. Krankengut und Methodik

Von November 1977 bis April 1980 wurden 436 Patientinnen mit dem Symptom Amenorrhoe in der Hormonsprechstunde der II. Universitätsfrauenklinik München behandelt. Die Auswertung der Krankenblätter erfolgte durch Erstellung eines Stichwortkatalogs, der alle wichtigen Informationen zum Thema Amenorrhoe erfaßte. Mit Hilfe von Protokollbögen wurde jeder Einzelfall nach den Punkten des Stichwortkatalogs abgefragt. Diese Fälle wurden zunächst nach einem in der Hormonsprechstunde entwickelten Diagnoseschema geordnet (Abb. 1). Dann wurden Gruppierungen erstellt, die sich nach den therapeutischen Zielen und den Wünschen der Patientinnen richteten (z. B. Kinderwunsch, Kontrazeption).

Die Bestimmung der Gonadotropine und des Prolaktins erfolgte mit Radioimmunoassays im Institut für Klinische Chemie - Klinikum Großhadern - (Abb. 2).

Protokollbogen (Stichwortkatalog Amenorrhoe)

Krankenblatt Nr:

Name / Vorname:

Geburtsdatum:

Gewicht:

Größe:

Genitalbefund:

Mammæ:

Prim. Amenorrhoe: ja - nein

Sek. Amenorrhoe: ja - nein

Kinderwunsch: ja - nein

Kontrazeption erforderlich: ja - nein

Gestagentest: pos. - neg.

Östrogentest: pos. - neg.

Gonadotropine: FSH vor nach LRF

LH vor nach LRF

Basalprolaktin normal - erhöht

Sella Röntgen: nein - ja Befund:

Perimetrie: nein - ja Befund:

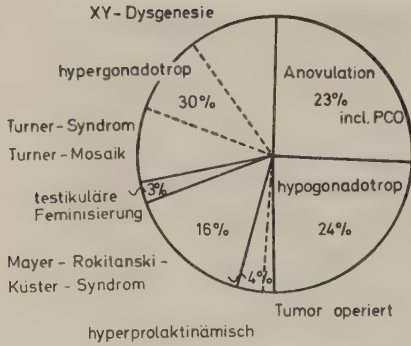
Chromosomenanalyse:

Diagnose:

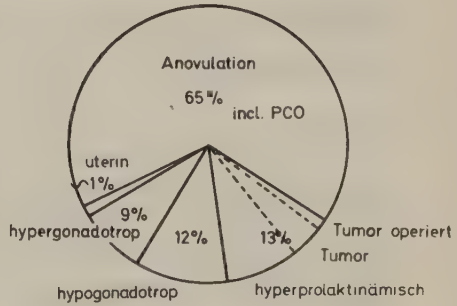
Therapie:

AMENORRHOE

Zuordnung von 436 Patientinnen



primär: 73



sekundär: 363

Abb. 1: Zuordnung von 436 Patientinnen der Hormon-sprechstunde mit dem Symptom Amenorrhoe im Zeitraum November 1977 - April 1980

*RADIOIMMUNOASSAYS FSH und LH
(S. Braun, klinische Chemie – Klinikum
Großhadern)*

<i>Hormon Präzision in Serie</i>			
	$\bar{x} \pm s$ (ng/ml)	Vk%	n
<i>FSH</i>	$6,15 \pm 0,26$	4,23	9
<i>LH</i>	$5,01 \pm 0,37$	7,4	9
<i>Präzision von Serie zu Serie</i>			
<i>FSH</i>	$2,21 \pm 0,32$	14,5	30
	$6,19 \pm 0,45$	7,36	30
<i>LH</i>	$10,84 \pm 1,38$	12,8	30
	$5,44 \pm 0,56$	10,3	30

Abb. 2: Bestimmung von FSH und LH im Institut
für klinische Chemie

2. Erstellung eines Diagnose-Schemas

Die aufgezählten Ziele und Möglichkeiten verlangen nun eine gerichtete Diagnostik. In der Literatur wurden bereits viele Schemata vorgestellt, die zur Differentialdiagnose aller Amenorrhoeotypen und Amenorrhoeeverläufe dienen sollen (2, 3, 8, 10, 13, 17, 24, 28, 34, 35).

a. WHO - Schema

Besonders hervorzuheben ist das Diagnoseschema der WHO: Es handelt sich hier um die WHO-Klassifikation von 1976 (WHO-task force study group, Hamburg 1976) (3). Die Einteilung von Zyklusstörungen erfolgte in sieben Gruppen:

- Gruppe I: hypothalamisch/hypophysäre Dysfunktion.
Amenorrhoeische Patienten mit keiner endogenen Östrogenproduktion, normale oder niedrige Prolaktinspiegel, normale oder niedrige Gonadotropinwerte und kein nachweisbarer organischer Defekt in der Hypothalamus - Hypophysenregion.
- Gruppe II: hypothalamisch/hypophysäre Dysfunktion.
Frauen mit einer Vielzahl von Blutungsirregularitäten (Corpus luteum-Insuffizienz, anovulatorische Zyklen, Oligomenorrhoen oder Amenorrhoen mit nachweisbarer endogener Östrogenproduktion) mit normalen oder niedrigen Prolaktinwerten.
- Gruppe III: primäre Ovarialinsuffizienz.
Amenorrhoeische Frauen mit pathologisch erhöhten Gonadotropinwerten (FSH-LH).

Gruppe IV: angeborene Anomalien oder erworbene Erkrankungen des Genitaltraktes. Amenorrhoeische Frauen, die auf wiederholte Verabreichung von Östrogenen nicht mit einer Blutung reagieren.

Gruppe V: hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz. Formen mit raumfordernden Prozessen in der hypothalamisch - hypophysären Region und erhöhten Prolaktinwerten.

Gruppe VI: hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz. Frauen ohne nachweisbaren raumfordernden Prozeß in der Hypothalamus - Hypophysenregion, erhöhte Prolaktinwerte.

Gruppe VII: amenorrhoeische Frauen mit einem raumfordernden Prozeß in der Hypothalamus - Hypophysenregion und normalen oder niedrigen Prolaktinwerten.

Daraus ergibt sich folgender Diagnoseschlüssel zur Einteilung von Zyklusstörungen nach dem Vorschlag der WHO:

Sterilitätspatientin

klinische Untersuchung

Prolaktinbestimmung

hoch

nicht erhöht

Hypophysen-
untersuchung

spontane
uterine
Blutungen

Amenorrhoe

Tumor

kein nachweis-
barer Tumor

Oligomenorrhoe
(anov. Zyklus, Corp.
lut. insuff.)

Gestagentest

Entzugsblutung

keine Blutung

Östrogentest

Entzugsblutung

keine Blutung

FSH - Bestimmung

nicht erhöht

hoch

Hypophysenuntersuchung

Tumor

kein Tumor

Gruppe
V

Gruppe
VI

Gruppe
II

Gruppe
VII

Gruppe
I

Gruppe
III

Gruppe
IV

Während andere Autoren noch prinzipielle Unterscheidungen zwischen primärer und sekundärer Amenorrhoe treffen, weicht die WHO-Klassifikation von diesem Prinzip ab. Dies erscheint für die Kategorisierung von Fallgruppen nach der Krankheitslokalisation sehr sinnvoll, wenn auch die Verteilung der Ursachen unterschiedlich ist. Es wurden auch Versuche gemacht, die Amenorrhoeformen unter "organische Ursachen" und "funktionelle Störungen" einzuordnen (13). Allen Autoren ist gemeinsam, daß sie ihre Schemata sehr kompliziert aufbauen. Dies gilt auch für die WHO-Klassifikation. Für die Praxis zur ambulanten Abklärung einer Amenorrhoe eignet sich am ehesten ein Schema nach Speroff e. a. (35). Es ist einfach und überzeugend zugleich.

b. Schema nach Speroff

Speroff teilt zunächst die Amenorrhoeformen nach ihrem Ursprung in einzelne sogenannte Kompartemente auf. Vier Bereiche werden unterschieden:

Kompartement I: Störungen des Genitaltraktes und
der Uterusfunktion

Kompartement II: Störungen des Ovars

Kompartement III: Störungen der Hypophysenfunktion

Kompartement IV: Störungen in ZNS - Eminencia
mediana - Hypothalamus

Diesen Kompartementen lassen sich dann die Syndrome und Krankheitsbilder wie folgt zuordnen:

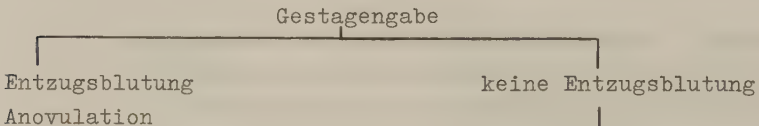
Kompartement I: Ashermannsyndrom, Müllersche Anomalien, Müllersche Agenesien, testikuläre Feminisierung

Kompartement II: Turnersyndrom, Mosaik, gonadale Agenesie

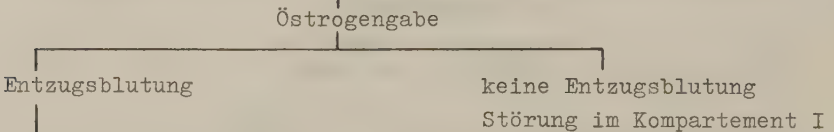
Kompartement III und IV: Hypophysentumor, Sheehan-Syndrom, Panhypopituitarismus, hypothalamische Amenorrhoe psychischer Genese, Anorexia nervosa, Kallman-Syndrom (selten!), Postpillen-Amenorrhoe

Der Gang der Diagnose ist in einzelne Schritte aufgeteilt, die man ambulanten Konsultationen gleichsetzen kann.

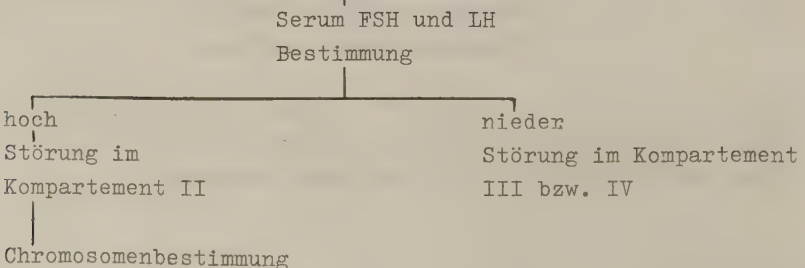
1. Schritt:



2. Schritt:



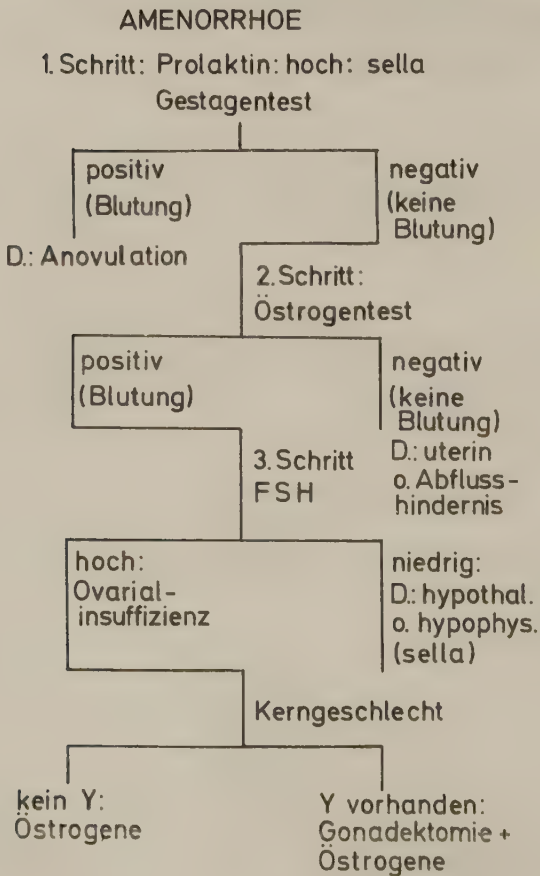
3. Schritt:



Dieses Schema der Abklärung einer Amenorrhoe hat den Vorteil, daß es ambulant angewandt werden kann. Ein stationärer Aufenthalt der Patientin wird unnötig. Zudem erfolgen die Schritte in logischer Folge. Es werden also keine sinnlosen Untersuchungen verlangt. Zu kritisieren ist nur die fehlende Differenzierung der Hyperprolaktinämie. Allerdings macht das Alter der Veröffentlichung (1973) diesen Mangel verständlich. Die Routinebestimmung des Serumprolaktins wird nämlich erst seit relativ kurzer Zeit durchgeführt.

c. Schema der Hormonsprechstunde der II. Frauen-
klinik

Die Hormonsprechstunde der II. Universitäts-
frauenklinik München hat dieses Differential-
diagnoseschema leicht modifiziert und geht wie
folgt vor:



3. Diagnostisches Vorgehen nach dem erstellten Schema am Beispiel der Untersuchung von 436 Patientinnen mit dem Leitsymptom Amenorrhoe

Seit Ende 1977 wurden 436 Patientinnen mit dem Symptom Amenorrhoe in der Hormonsprechstunde behandelt. Zur Diagnostik wurde die oben angegebene Methodik angewandt.

a. Prolaktinbestimmung im Serum

Im 1. Schritt wurde differentialdiagnostisch durch Serumprolaktinbestimmung eine Hyperprolaktinämie abgeklärt. Bei Frauen mit ovulatorischem Zyklus gelten Prolaktinspiegel unter 500 U/l (MRC Standard A 71/222) entsprechend etwa 25 μ g/l VLS/Standard als normal.

Bei hohen Prolaktinwerten mit Verdacht auf einen prolaktinbildenden Tumor wurde eine Röntgenspezialaufnahme der Sella turcica (Sella-Schichtaufnahme und Computertomogramm) veranlaßt. Zum Teil wurden auch perimetrische Untersuchungen durch den Ophthalmologen zum Ausschluß eines Chiasma-Syndroms angefordert; sie erwiesen sich allerdings als aufwendig und wenig hilfreich. Bei weiterhin bestehendem Tumorverdacht wurden die Patientinnen zu einem erfahrenen Neurochirurgen überwiesen.

In unserem Patientengut befanden sich 48 Patientinnen mit Hyperprolaktinämie (das sind ungefähr 11 % der Patientinnen mit Amenorrhoe). Bei Prolaktinbestimmungen im Serum wurden durchschnittlich Werte von 2 831 μ E/ml gefunden. Höchstwerte waren 31 641, 16 000, 10 329 μ E/ml, sie standen immer mit einem Prolaktinom der Hypophyse in Verbindung. Die Diagnose wurde durch neurologische Operationen be-

stätigt. Ein weiteres Prolaktinom wurde bei einem Prolaktinwert von $1\,196\,\mu\text{E/ml}$ operativ entfernt.

Zusätzlich wurden bei allen hyperprolaktinämischen Patientinnen die Gonadotropinwerte im Serum bestimmt.

Es fand sich bei ausreichender endogener basaler Östrogenproduktion durch die Ovarien - Gestagen-test positiv - (Basalprolaktin im Mittel $1\,063,25\,\mu\text{E/ml}$, $S = 853,45$) ein FSH-Wert von im Mittel $4,36\text{ ng/ml}$ ($S = 8,12$); nach Stimulierung durch LRF $4,9\text{ ng/ml}$ ($S = 1,9$) und ein LH-Wert von im Mittel $3,53\text{ ng/ml}$ ($S = 2,03$); nach Stimulierung durch LRF $9,28\text{ ng/ml}$ ($S = 4,28$).

Bei nicht ausreichender basaler endogener Östrogenproduktion durch die Ovarien - Gestagentest negativ - (Basalprolaktin $4\,775,5\,\mu\text{E/ml}$, $S = 7\,402,1$ wurden folgende Werte gemessen: FSH im Mittel $1,97\text{ ng/ml}$ ($S = 0,72$); nach Stimulierung durch LRF $3,08\text{ ng/ml}$ ($S = 0,63$); LH $1,69\text{ ng/ml}$ ($S = 0,99$); nach LRF $3,32\text{ ng/ml}$ ($S = 1,97$) (Abb. 7).

Es läßt sich feststellen, daß die hohen Prolaktinwerte mit einem negativen Gestagentest korrelieren. Die Gonadotropinausschüttung war zwar weniger deutlich behindert, die Gonadotropinwerte blieben im Normbereich Gesunder, aber bei Gestagen negativer Hyperprolaktinämie mit hohen Prolaktinwerten lagen die LH- und FSH-Werte deutlich unter denen bei Gestagen positiver Hyperprolaktinämie. Dieses Verhalten erklärt auch die Störung der Ovarialfunktion (Abb. 3).

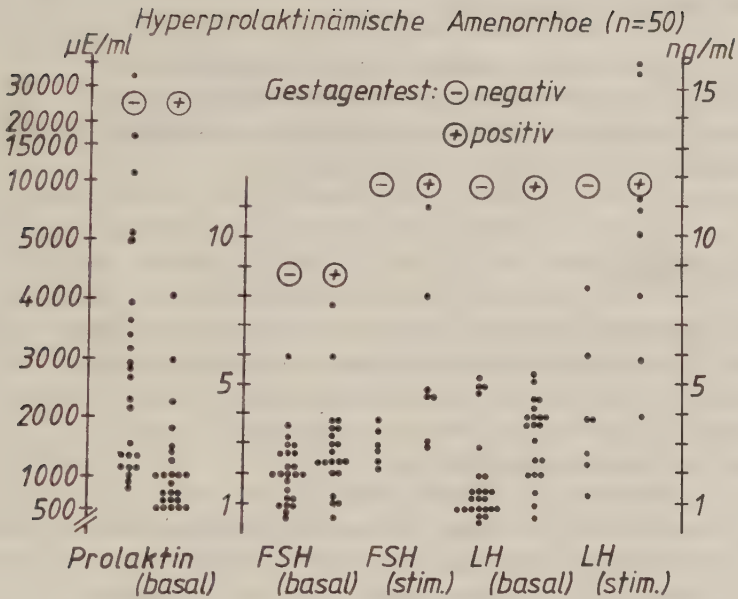


Abb. 3: Verteilung der Prolaktin- und Gonadotropinwerte im Serum bei Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe (FSH- und LH-Werte zusätzlich nach Stimulierung durch LRF).

Hyperprolaktinämie - Maßnahmen in Abhängigkeit vom therapeutischen Ziel

Die gynäkologische Therapie wurde in Abhängigkeit von den therapeutischen Zielen durchgeführt. Die therapeutischen Ziele bezogen sich auf folgende Wünsche und Beschwerden der Patientinnen:

Kinderwunsch

Hier bestand unsere Therapie vor allem in der Gabe des Prolaktinhemmers Bromergocryptin (Pravidel Sandoz). Die Prolaktinwerte normalisierten sich meistens sehr rasch, es kam zu spontanen Menses und zu biphasischen Zyklen.

Im einzelnen äußerten in unserem Kollektiv hyperprolaktinämischer Patientinnen 21 Kinderwunsch. Alle wurden mit Pravidel therapiert, bei 3 Patientinnen wurde eine zusätzliche Stimulationsbehandlung mit Dyneric (Clomiphencitrat) durchgeführt. 11 Patientinnen wurden schwanger. Das entspricht dem in der Literatur angegebenen Durchschnitt von 50 % (23, 31, 32). Eine Patientin wurde schwanger bei Zustand nach operativer Entfernung eines Prolaktin bildenden Hypophysenadenoms als Ursache einer primären Amenorrhoe. Im Anschluß an die Operation hatte sich das Basalprolaktin nicht vollständig normalisiert, dadurch war eine zusätzliche Behandlung mit Pravidel erforderlich geworden. Bei zwei weiteren Patientinnen wurde von röntgenologischer Seite ein Tumorverdacht bestätigt. Bei der einen Patientin wurde der Hypophysentumor auf 'transphenoidalem Wege entfernt, bei der anderen wurde nur eine Prolaktinhemmung durchgeführt. Während der Schwangerschaft wurde die Pravidel-Therapie abgesetzt, in vierwöchigem Abstand wurden Prolaktinkontrollen durchgeführt, um ein Adenomwachstum rechtzeitig zu er-

fassen. Gesichtsfeldkontrollen während der Gravidität ergaben in keinem Fall einen Hinweis auf ein klinisch relevantes raumforderndes Wachstum.

Kein Kinderwunsch - keine Galaktorrhoe

17 Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe äußerten keinen Kinderwunsch und hatten keine Beschwerden bezüglich einer belästigenden Galaktorrhoe. 13 dieser Patientinnen antworteten auf die Gabe eines Gestagenpräparates mit einer Abbruchblutung (Gestagen positiv). 4 dieser Patientinnen wurden mit Psychopharmaka behandelt.

4 Patientinnen hatten nach Gestagengabe keine Abbruchblutung. 2 dieser Patientinnen wurden über längere Zeit wegen Hebephrenie bzw. Epilepsie mit Psychopharmaka therapiert.

Da eine Hyperprolaktinämie mit Amenorrhoe sowie unter Umständen Galaktorrhoe als Nebenwirkung bei Einnahme von Tranquilizern und Psychopharmaka bekannt ist, kann man davon ausgehen, daß der Befund sich nach Absetzen der Medikamente normalisieren dürfte.

Bei den Patientinnen mit ausreichender basaler Östrogenproduktion durch die Ovarien wurde auf eine Bromocryptinbehandlung verzichtet, da kein Kinderwunsch bestand. Bei Wunsch nach hormoneller Kontrazeption wurde eine östrogenfreie Minipille empfohlen. Kontrollen der Prolaktinwerte wurden angeraten.

Bei Patientinnen mit negativem Gestagentest (unzureichender basaler Östrogenproduktion) wurde eine Therapie mit Bromocryptin begonnen und eine Wiederholung des Gestagentests empfohlen.

Kein Kinderwunsch - Galaktorrhoe

Bei 12 Patientinnen mit Hyperprolaktinämie und Amenorrhoe lag eine belastigende Galaktorrhoe vor. 4 Patientinnen antworteten auf die Gabe eines Gestagenpräparates mit einer Abbruchblutung. Die restlichen Patientinnen hatten keine Abbruchblutung. Bei 2 dieser Patientinnen waren Hyperprolaktinämie und Galaktorrhoe auf Psychopharmakamedikation zurückzuführen.

Bei einer Patientin mit Galaktorrhoe (Gestagen positiv - Basalprolaktin 1 196 ~~ME~~ ^{μE}/ml) wurde die Enukleation eines Prolaktin produzierenden Adenoms vom gemischtzelligen Typ notwendig. Ein positiver Sella-Röntgenbefund (große Sella, die im Sinne eines beträchtlichen raumfordernden Prozesses verändert war, Raumforderung auf gut Olivgröße geschätzt) war voraus gegangen.

Bei hyperprolaktinämischer Amenorrhoe mit Galaktorrhoe und unauffälligem Röntgenbefund der Sella (kein Verdacht auf Mikroadenom der Hypophyse) wurde eine Prolaktinhemmung mit Bromocriptin durchgeführt. Bei Wunsch nach Kontrazeption wurde zusätzlich eine östrogenfreie Minipille empfohlen.

b. Gestagentest positiv bei normalem Prolaktin-
spiegel im Serum

In unserem Fließdiagramm beinhaltet der 1. Schritt neben der Prolaktinbestimmung den Gestagentest. Dieser Gestagentest besteht in der Gabe eines Gestagens ohne inhärente Östrogenwirkung (Chlormadinonacetat 6 mg/die). Erfolgt nach Beendigung der Einnahme eine Abbruchblutung, so kann man davon ausgehen, daß eine basale ovarielle Östrogenproduktion vorhanden ist. Findet keine Abbruchblutung statt, so ist eine weitergehende Diagnostik notwendig.

Von den 436 untersuchten Patientinnen erfolgt bei 247 eine Abbruchblutung (das entspricht rund 57 % des Gesamtkollektivs). Damit konnte bei ihnen von einer anovulatorischen Amenorrhoe gesprochen werden, wenn auch der nachfolgende Östrogentest positiv ausfiel. Die Dauer der Amenorrhoe konnte in den wenigsten Fällen präzise angegeben werden, da die Patientinnen meist über längere Zeit mit Östrogen- Gestagenpräparaten vorbehandelt waren, wodurch regelmäßige hinreichende Blutungen ausgelöst wurden.

Bei den Patientinnen fand man meist einen normalen Genitalbefund. Die zusätzlich ermittelten Gonadotropinwerte im Serum lagen immer im Normbereich. Für FSH wurden im Durchschnitt 2,62 ng/ml ($S = 1,54$) gemessen. Nach Stimulierung durch LRF betrug die Ausschüttung im Mittel 4,66 ng/ml ($S = 3,24$). Für LH lagen die Werte im Mittel bei 3,69 ng/ml ($S = 2,60$), nach LRF-Gabe 12,93 ng/ml ($S = 8,99$).

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (1) konnten wir feststellen, daß zusätzliche Gonadotropinbestimmungen vor allem mit Stimulierung durch LRF bei anovulatorischer Amenorrhoe (positiver Gestagentest!) zu weiterer Diagnostik wenig hilfreich war, denn die ermittelten Werte zeigten keine signifikanten Unter-

schiede zu gesunden Kontrollgruppen (1) bzw. zu bekannten Normwerten.

Bei 10 Patientinnen dieses Kollektivs zeigte sich das klinische Bild des Polyzystischen Ovarsyndroms (Stein-Leventhal-Syndrom). Typisch für diesen klinisch gestellten Befund waren die hirsutismusartige Behaarungsvermehrung und eine Adipositas. Ausgeprägte Virilisierungserscheinungen mit Clitorishypertrophie, Stimmveränderung und Glatzenbildung wurden in dieser Gruppe nicht beobachtet. Bei 5 Patientinnen waren die Adnexe bis zu Hühnereigröße tastbar. Das Basalprolaktin war normal, ebenso FSH. Das LH war bei allen Patientinnen grenzwertig (9 - 15 ng/ml) erhöht. Durch LRF ließ sich vor allem die LH-Ausschüttung beträchtlich steigern (bis 50 ng/ml).

Die Testosteronwerte waren (soweit bestimmt) ebenfalls erhöht. Über erhöhte LH- und Testosteronwerte wurde mehrfach berichtet (1). Die Bedeutung erhöhter LH-Spiegel und der vermehrten Stimulierbarkeit von LH durch LRF erscheint jedoch ohne klinische Relevanz (1), da viele unserer Patientinnen mit Anovulation auch ohne PCO-Stigmata ebenfalls relativ hohe LH-Spiegel vor und nach LRF-Stimulierung aufwiesen.

Die Therapie der anovulatorischen (Gestagen positiven) Amenorrhoe wurde nach folgenden therapeutischen Zielen durchgeführt:

Kinderwunsch

Aus dieser Gruppe äußerten 48 Patientinnen Kinderwunsch (das sind 11 % des gesamten Patientenguts und 19,5 % der Gestagen positiven Patientinnen).

Nach Bettendorf, Taubert, P. Keller u. a. (3, 4, 21, 36) stellt nur die normogonadotrope (Gestagen positive) Form der Amenorrhoe bei ausreichender basaler Östrogenproduktion bei Kinderwunsch eine Indikation für die Behandlung mit Clomiphen dar. 38 Patientinnen erhielten Clomiphen. 2 Patientinnen wurden spontan schwanger, bei 4 versuchte man anschließend eine Gonadotropintherapie; die übrigen konnten sich nicht zu einer Behandlung entschließen.

Clomiphen wurde oral in einer Dosierung von 5 x 1 bis maximal 5 x 4 verabreicht, meistens beginnend zwischen dem 5. und 9. Tag nach spontaner oder medikamentös ausgelöster Blutung.

11 Patientinnen wurden schwanger, davon wurde eine von Zwillingen per Sektio entbunden. Eine Schwangerschaft endete mit Abort. Zu schwerwiegenderen Nebenwirkungen kam es nicht. Es wurde also in diesem relativ kleinen Kollektiv mit Clomiphencitrat ein Therapieerfolg von 28,9 % erreicht. Das entspricht den Schwangerschaftsquoten von 20 - 50 % (22). Bettendorf e. a. (4) erhielt in einer Untersuchung von 1978 (14) mit einem großen Patientengut von 244 Patientinnen mit Kinderwunsch fast identische Ergebnisse. Es traten bei 71 Patientinnen 73 Schwangerschaften auf. 54 = 22 % während der Behandlung mit Clomiphen und 19 = 8 % spontan im Anschluß an eine

Behandlung innerhalb eines therapiefreien Zeitraums von 6 Monaten.

Das Ergebnis von $\sim 30\%$ erreichten Schwangerschaften muß im Zusammenhang mit gewissen Beeinflussungen gesehen werden, die durch andere Faktoren zustande kamen. So wurden aus unserem Kollektiv bei 6 Patientinnen pathologische Spermienbefunde des Partners festgestellt: negative Sims-Hühner-Tests, Astenozoospermie, Oligozoospermie mit Störungen der Patentia coeundi, Oligoastenospermie. Einige Patientinnen gaben während der Behandlung den Kinderwunsch auf und brachen die Therapie ab.

Ein weiterer Aspekt ist, daß das Patientengut der Hormonsprechstunde einer Universitätspoliklinik einer Negativauslese entspricht und außerhalb schon vorbehandelt war.

Clomiphenversager wurden bei uns zusätzlich mit HCG zur Ovulationsauslösung stimuliert. Bei Clomiphen resistenten Fällen wurden 4 x Therapien mit Menopausengonadotropin (HMG) durchgeführt; die Patientinnen befinden sich noch in Behandlung. Andere Ovulationsauslöser mit dem Clomiphen ähnlicher Wirkungsweise wie Fertodur (Schering) oder Sexovid (Ferrosan) wurden nicht verwendet.

Kein Kinderwunsch - keine Kontrazeption erforderlich

Diese Gruppe war zahlenmäßig am größten. 130 Patientinnen äußerten keinen Kinderwunsch und hielten eine Kontrazeption für nicht erforderlich (= 29,8 % des Gesamtpatientenguts bzw. 55 % der Gestagen positiven Patientinnen). Der Genitalbefund war unauffällig, die Gonadotropine im Normbereich ebenso das Basalprolaktin. Da bei allen eine ausreichende basale endogene Östrogenproduktion durch die Ovarien vorhanden war, konnte

man auf eine gynäkologische Hormontherapie verzichten. Den Patientinnen wurde erklärt, daß bei Kinderwunsch die Aussichten einer ovulationsauslösenden Behandlung günstig sind, falls keine spontane Konzeption erfolgen sollte.

Kein Kinderwunsch - Kontrazeption erforderlich

Zu dieser Gruppe waren 67 Patientinnen zuzuordnen (= 15,3 % des Gesamtpatientenguts bzw. 27,5 % der Gestagen positiven Patientinnen). Die Genital- und die Hormonbefunde waren unauffällig.

Auch hier wurde auf eine ovulationsauslösende Therapie verzichtet. Zur Kontrazeption wurde eine östrogenfreie Minipille empfohlen.

c. Östrogentest bei normalem Prolaktin und negativem Gestagentest

Fiel der Gestagentest negativ aus, so wurde als 2. Schritt des diagnostischen Vorgehens ein Östrogentest durchgeführt. Dabei wurden 11 Tage 50 μ Äthinyl-östradiol und anschließend 10 Tage 50 μ Äthinylöstradiol + 250 μ Levonorgestrel (Progylut) verabreicht. Nach Absetzen des Präparates trat eine Entzugsblutung auf.

Positiver Ausfall bewies das Vorhandensein eines ansprechbaren Endometriums, negativer Ausfall sprach für eine uterine Genese einer Amenorrhoe bzw. für eine Störung der genitalen Abflußwege.

Bei 18 Patientinnen (4,1 % des gesamten Patientenguts) fiel der Östrogentest negativ aus. Mit Anamnese und klinisch-gynäkologischem Befund konnte die Patientengruppe weiter differenziert werden. Bei primärer Amenorrhoe und typischen gynäkologischen Befunden fanden sich 12 Patientinnen mit einer Hemungsmißbildung im Bereich der Müllerschen Gänge im Sinne des Mayer-Rokitansky-Küster-Syndroms, 2 Patientinnen mit testikulärer Feminisierung. Bei sekundärer Amenorrhoe 3 Patientinnen mit Asherman-Syndrom.

Die Patientinnen mit Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom zeigten bei normaler weiblicher Erscheinung im Genitalbefund eine unauffällige Vulva, die Vagina war entweder nicht angelegt oder endete als Scheidenblindsack nach wenigen Zentimetern mit einem plattenartigen Schluß. Die Mißbildungen von Scheide, Portio und Uterus waren sehr vielfältig. Der Uterus war entweder sehr klein oder gar nicht zu tasten. Die Ovarien dagegen erschienen immer normal. Sämtliche hormonalen Verhältnisse (FSH, LH und Basalprolaktin) entsprachen der Norm. Eine Chromosomenanalyse er-

brachte einen Karyotyp von 46 XX, unauffälliger Chromosomensatz.

Die Diagnose wurde durch klinische Aufnahme mit eingehender Untersuchung des Urogenitalsystems durch Sondierung in Narkose und Laparaskopie gesichert.

Die operative Therapie bestand in der Anlage eines funktionsfähigen Vaginoids. Da diese künstliche Vaginalplastik Schrumpfungstendenzen aufweist, wurde die Operation erst bei Aufnahme sexueller Beziehungen im Alter von 17 - 25 Jahren durchgeführt. Das Vorhandensein von Amenorrhoe und Sterilität blieb durch die Operation unberührt, da ein funktionsfähiger Uterus fehlte.

Bei den beiden Patientinnen mit testikulärer Feminisierung handelte es sich um 2 Schwestern. Bei Frau B. A. (18 Jahre, 177 cm groß) fand sich folgender Befund: Keine Axillarbehaarung, spärliche Pubes, normal geformte Vulva und Vagina; die Scheide endete nach ca. 3 cm blind; bei rektaler Untersuchung: kein Uterus, keine Ovarien tastbar, Leistenhoden nicht tastbar. Die Mammæ waren auffallend voll entwickelt. Eine Menstruation hatte nie stattgefunden. Die Bestimmung der Gonadotropine im Serum ergab folgende Werte:

FSH vor Stimulierung mit LRF 3,4 ng/ml, danach 7,6 ng/ml;
LH vor Stimulierung mit LRF 6,6 ng/ml, danach 13,2 ng/ml.
Die Bestimmung des Testosterons im Serum ergab einen Wert von 800 ng/100 ml.

(Zum Vergleich die Normwerte des Testosterons im Serum:

Frauen: 15 - 70 ng/100 ml, Mittel 35 ng/100 ml

Männer: 280 - 1 000 ng/100 ml, Mittel 660 ng/100 ml (9)).

Bei Frau U. A. (22 Jahre, 178 cm groß) fand sich dieser Befund: Keine Axillarbehaarung, spärliche

Pubes, praktisch normales äußeres weibliches Genitale, die normal lange Vagina endete blind, war für zwei Finger durchgängig und gut dehnbar, rechte Gonade leistennah tastbar, kein Uterus zu tasten. Volle Mammaeentwicklung, keine Menstruation. Die Gonadotropinbestimmung ergab folgende Ergebnisse:
 FSH vor LRF 2,4 ng/ml, nach LRF 2,4 ng/ml;
 LH vor LRF 19,3 ng/ml, nach LRF 20,2 ng/ml;
 Testosteron im Serum 500 ng/100 ml.

Die Chromosomenanalyse erbrachte bei beiden einen Karyotyp XY. Zusammen mit den hohen Testosteronwerten (männlicher Normbereich) ergab sich für beide das Vollbild einer testikulären Feminisierung.

Therapeutisch wurde Frau B. A. die operative Anlage einer Vaginalplastik empfohlen. Da die männlichen Gonaden bei Patientinnen mit testikulärer Feminisierung die hormonelle Versorgung aufrechterhalten, wurde auf eine Gonadektomie vorerst verzichtet, um auftretende Mangelerkrankungen wie Osteoporose und klimakterische Beschwerden zu verhindern.

Die Entartungsrate der Gonaden bei der testikulären Feminisierung wurde mit unterschiedlichen Zahlen angegeben, im Durchschnitt mit 8 % (Hauser, 1961). Jones und Scott (1958) und Dewhurst (1971) schätzten die Malignitätsrate auf weniger als 5 %. Die Autoren unterstrichen dabei ihre interessante Beobachtung, wonach bei der testikulären Feminisierung das Tumorrisiko nach dem 30. Lebensjahr steil ansteigt. Zudem schien die intraabdominelle Lage des "feminisierenden Hodens" einen weiteren Tumorrisikofaktor darzustellen (30).

Amenorrhoe und Sterilität waren wegen Fehlens der Reproduktionsorgane nicht zu beeinflussen. Die Patientinnen wurden über ihr chromosomales Geschlecht nicht aufgeklärt.

3 Patientinnen hatten eine sekundäre Amenorrhoe bei negativem Gestagen- und Östrogentest. Der Genitalbefund war normal: Vulva und Vagina normal, Portio und Uterus unauffällig, Adnexe und Parametrien ebenso. Die Hormonbestimmungen brachten ebenfalls der Norm entsprechende Werte. Bei allen 3 Patientinnen waren jedoch mehrfach Kürettagen (einmal 9 Tage post partum) durchgeführt worden. Alle 3 hatten zudem mehrere Schwangerschaften hinter sich. Diese anamnestischen Daten und Befunde sicherten die Diagnose Synechien (Asherman-Syndrom) mit Verlust des Stratum basale weitgehend. Zur endgültigen Abklärung war eine Endometriumbiopsie erforderlich, die auch durchgeführt wurde.

Das Asherman-Syndrom ist endokrinologisch nicht zu beeinflussen. Eine Lösung der Synechien wurde nicht durchgeführt, da keine Beschwerden und kein Kinderwunsch bestanden.

d. Gonadotropinbestimmung bei positivem Östrogentest

Bei 114 Patientinnen (26,1 % des Gesamtpatientenguts) erfolgte nach Gabe von Östrogenen eine Abbruchblutung. Zur weiteren Abklärung wurden die Serumgonadotropine FSH und LH bestimmt. Bei 46 Patientinnen fanden sich hohe Gonadotropinwerte im Postmenopausenbereich (10,5 % des Gesamtpatientenguts, 40,3 % der Gestagen negativen, Östrogen positiven Patientinnen).

Im einzelnen wurden bei primärer Amenorrhoe Höchstwerte von FSH 41,9 ng/ml, 34,8 ng/ml, 34,3 ng/ml, für LH 17,8 ng/ml, 12,6 ng/ml, 11,0 ng/ml gemessen. Im Mittel betrug FSH 27,8 ng/ml ($S = 6,98$), nach Stimulierung durch LRF 36,6 ng/ml ($S = 8,39$), LH 9,4 ng/ml ($S = 3,36$), nach LRF 24,0 ng/ml ($S = 5,44$).

Bei sekundärer Amenorrhoe wurden Höchstwerte von FSH 53,5 ng/ml, 49,3 ng/ml, 47,9 ng/ml, von LH 50,0 ng/ml, 37,4 ng/ml und 33,9 ng/ml gemessen. Gemittelt ergaben sich folgende Werte: FSH 33,9 ng/ml ($S = 12,77$), nach LRF nicht bestimmt, LH 20,06 ng/ml ($S = 12,42$), nach LRF 35,24 ng/ml ($S = 8,10$). (Abb. 4)

Gonadotropine hoch

Von den 46 Patientinnen mit hypergonadotroper Amenorrhoe bei negativem Gestagentest und Blutung nur nach Östrogengaben waren 19 ohne spontane Menstruation über das 18. Lebensjahr hinaus (primäre Amenorrhoe). Diese Patientinnen konnten 3 Gruppen zugeordnet werden:

- einer hypergonadotropen Amenorrhoe ohne erkennbare Ursachen. Hier handelte es sich um 9 Patientinnen mit normalem unauffälligem Chromosomensatz 46 XX ohne Hinweis auf gonosomale Aberration. Die hypergonadotrope Amenorrhoe war im Sinne einer primären Ovarialinsuffizienz zu deuten.

NORMALWERTE

(Frauen mit ovulatorischen Zyklen)

<i>Follikel-</i>		$\bar{x} \pm s$	<i>n</i>
<i>phase</i>	<i>FSH</i>	2,4 0,8	94
	<i>LH</i>	2,0 1,0	93

<i>Gelbkörper-</i>			
<i>phase</i>	<i>FSH</i>	1,6 0,8	82
	<i>LH</i>	1,5 1,0	81

<i>Ovulation</i>	<i>FSH</i>	4,9 2,2	11
	<i>LH</i>	13,3 5,1	11

Abb. 4: Normalwerte der Gonadotropine im Serum gesunder Frauen mit ovulatorischen Zyklen.

- einer hypergonadotropen Amenorrhoe mit Gonadendysgenese im Sinne eines Turnersyndroms oder Turnermosaiks. Die Diagnose der 6 Patientinnen mit einer XO-Dysgenese (4 Turnersyndrom, 2 Mosaikformen) wurde durch eine Chromosomenanalyse gesichert. Die Patientinnen wiesen zum Teil die typischen Stigmata eines Turnersyndroms auf: Kleinwuchs (im Mittel 145 cm), schildförmiger Thorax, weiter Mamillenabstand sowie Pterygium colli und Cubitus valgus. Äußeres und inneres Genitale waren hypoplastisch, der Uterus sehr klein.
- einer hypergonadotropen Amenorrhoe mit Gonadendysgenese im Sinne einer XY-Chromosomenaberration. Bei 4 Patientinnen mit hypergonadotroper Amenorrhoe bei positivem Östrogentest erbrachte die Chromosomenanalyse die Diagnose: Gonadendysgenese mit einem Chromosomensatz von 46 XY (Swyer-Syndrom). Das Fehlen der männlichen Genitaldifferenzierung bei dieser XY-Form versteht sich aus dem Fehlen von fetalen Hoden, die für die Induktion der männlichen Genitalentwicklung notwendig sind. Klinisch fiel bei diesen Patientinnen die spärliche Entwicklung des äußeren weiblichen Genitales auf, der Uterus war hypoplastisch, die Ovarien zum Teil nicht tastbar.

Da sich gezeigt hat, daß bei Patientinnen mit primärer XY-Gonadendysgenese häufig dysgenetische Gonadenleisten auftreten, also Gonadoblastome oder deren maligne Variante, die Dysgerminome, sollten bei dieser Patientengruppe Überlegungen zum Entartungsrisiko angestellt werden. Das Tumorrisiko liegt bei der reinen Gonadendysgenese bei 30 %, bei der gemischten Gonadendysgenese etwa bei 23 %. Das Vorhandensein eines Y-Chromosoms scheint für die gonadale Tumorentstehung von Bedeutung zu sein, denn bei Gonadendysgenesien ohne Y-Chromosom, wie XX-Gonadendysgenese und Turnersyndrom, entstehen nur in Ausnahmefällen Gonadoblastome und Dysgerminome (30).

Therapeutisch wurde also den Patientinnen mit einer XY-Dysgenesie eine Resektion der fehlentwickelten Gonaden empfohlen bzw. durchgeführt.

Bei 27 Patientinnen wurde eine sekundäre hypergonadotrope Amenorrhoe ohne chromosomale Anomalien festgestellt. In der Anamnese wurden zum Teil typische klimakterische Beschwerden wie Schweißausbrüche, Hitzewallungen usw. angegeben. Der Genitalbefund war unauffällig. Der funktionszytologische Befund zeigte bei einigen Patientinnen atrophische Verhältnisse. Die basale endogene Östrogenproduktion war nicht ausreichend (negativer Östrogentest), Basalprolaktin normal, die Gonadotropine extrem hoch.

Da kein klinischer Verdacht auf chromosomale Anomalien bestand, wurde bei sekundärer Amenorrhoe eine Ovarialinsuffizienz im Sinne eines Climakterium praecox angenommen. Therapeutisch lassen sich nur eine vorzeitige Osteoporose sowie die klimakterischen Veränderungen des Genitale beeinflussen: Substitutionstherapie mit Progynon C und Primolut Nor. Erfolgsaussichten einer ovulationsauslösenden Therapie sind praktisch nicht gegeben.

Gonadotropine niedrig

Bei 68 Patientinnen fanden sich normal bis niedrige Gonadotropinwerte (15,6 % des Gesamtpatientenguts, 59,6 % der Gestagen negativen, Östrogen positiven Patientinnen). Im Mittel wurden bei primärer Amenorrhoe für FSH 1,3 ng/ml (S = 1,16), nach LRF 2,04 ng/ml (S = 1,34), für LH 1,0 ng/ml (S = 0,43), nach LRF 2,2 ng/ml (S = 1,04) gemessen.

Bei sekundärer Amenorrhoe für FSH 1,72 ng/ml (S = 0,77), nach LRF 3,7 ng/ml (S = 1,71), für LH 1,5 ng/ml (S = 1,79), nach LRF 7,16 (S = 14,27).

Aufgrund dieser niederen Gonadotropinwerte ließ sich die Amenorrhoe dieser Patientengruppe einer hypothalamischen/hypophysären Störung zuordnen. Bei Funktionsstörungen des Hypothalamus oder der Hypophyse werden nämlich zu wenig gonadotrope Hormone gebildet oder ausgeschüttet. Die Folge hiervon ist eine mangelhafte Stimulation des Ovarialgewebes mit unzureichender Steroidproduktion.

Der Genitalbefund war bei den Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe unauffällig. Der Uterus war wegen der niederen Gonadotropinspiegel eher klein und die Funktionszytologie zeigte, daß keine endogene Östrogeneinwirkung nachweisbar war. Bei Patientinnen mit primärer Amenorrhoe fanden sich meist spärliche Pubes, ein hypoplastisches äußeres Genitale, die Portio war zierlich, der Uterus infantil. Die Adnexe waren unauffällig zu tasten. Die basale endogene Östrogenproduktion durch die Ovarien war bei allen Patientinnen unzureichend, Basalprolaktin war normal, Röntgenaufnahmen der Sella zeigten (falls erfolgt) normale Verhältnisse. 6 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe gaben in der Anamnese an, daß die Monatsblutungen nach einer strengen Fastenkur ausgesetzt hätten.

Die gynäkologische Behandlung wurde wieder in Abhängigkeit von den therapeutischen Zielen durchgeführt. Die therapeutischen Ziele bezogen sich auf folgende Wünsche und Beschwerden:

Kinderwunsch

Da die Voraussetzung für eine erfolgreiche ovulationsauslösende Behandlung (nämlich ein stimulierbares Ovar) bei hypogonadotroper Amenorrhoe gegeben ist, besteht für diese Patientinnen die Möglichkeit einer Therapie. Nach Bettendorf e. a. (4) ist eine Indikation für eine Gonadotropintherapie dann gegeben, wenn Kinderwunsch besteht und 1. eine hypogonadotrope Amenorrhoe vorliegt oder 2. eine eugonadotrope Amenorrhoe, die nicht auf Clomiphen anspricht.

Zu einem solchen Kollektiv konnten 23 Patientinnen (5,2 % des Gesamtpatientenguts bzw. 33,8 % der Gestagen negativen hypogonadotropen Patientinnen) der Hormonsprechstunde zugeordnet werden. (Dieser Gruppe wurden nur Patientinnen mit hypogonadotroper Amenorrhoe bei negativem Gestagentest zugeordnet.)

Bei 6 Patientinnen dieser Gruppe wurde zunächst eine Ovulationsauslösung mit Clomiphen versucht. Dabei wurden 2 Schwangerschaften erzielt.

Bei 4 Patientinnen wurde aus Altersgründen oder wegen ungünstiger Spermabefunde des Partners auf eine Therapie verzichtet.

13 Patientinnen wurden über mehrere Zyklen mit Gonadotropinen stimuliert. Bei 8 Patientinnen kam es zu einer Schwangerschaft. Dreimal handelte es sich um eine Zwillingschwangerschaft. Einmal

wurden Drillinge geboren, die bei der Frühgeburt verstarben. Die Mutter dieser Kinder wurde nach einer zweiten Gonadotropinkur wieder schwanger und wurde von gesunden Zwillingen entbunden.

Zur Erzielung einer Schwangerschaft waren im Mittel 2 - 5 Gonadotropinkuren notwendig.

Primäre Amenorrhoe	FSH ng/ml / Standardabw.	LH ng/ml / Standardabw.
Anovulation n=13 Gestagen positiv	2,7 / 0,89 nach LRF 4,3 / 1,02	3,9 / 2,79 nach LRF 14,5 / 9,73
Gestagen neg. Östrogen neg. n=3 D.:uterin o.Abflußh.	2,7 nach LRF 4,4	9,1 nach LRF 12,8
Gestagen negativ Östrogen pos. n=12 FSH/LH normal-niedr. D.:hypothalam. - hypophysär	1,3 / 1,16 nach LRF 2,04 / 1,34	1,0 / 0,43 nach LRF 2,2 / 1,04
Gestagen negativ Östrogen pos. n=14 FSH/LH hoch D.:Ovarialinsuff.	27,8 / 6,98 nach LRF 36,6 / 8,39	9,4 / 3,36 nach LRF 24 / 5,4

Sekundäre Amenorrhoe	FSH ng/ml / Standardabw.	LH ng/ml / Standardabw.
Anovulation n=163 Gestagen positiv	2,55 / 2,19 nach LRF 5,02 / 5,71	3,48 / 2,49 nach LRF 11,37 / 8,25
Gestagen negativ Östrogen neg. n=3 D.:uterin o.Abflußh.	1,95	1,9
Gestagen negativ Östrogen pos. n=22 FSH/LH normal-niedrig D.:hypothalam.-hypophys.	1,7 / 0,77 nach LRF 3,7 / 1,71	1,5 / 1,79 nach LRF 7,16 / 14,27
Gestagen negativ Östrogen pos. n=17 FSH/LH hoch D.:Ovarialinsuffizienz	33,96 / 12,77	20,06 / 12,42 nach LRF 35,24 / 8,10

Hyperprolaktinämie	Prolaktin (E/ml) /Standardabw.	FSH (ng/ml)	LH (ng/ml)
Primäre Amenorrhoe Gestagen negativ Östrogen positiv n=2	6 648,5 / 5 205	1,0 / 0,14	0,85 / 0,35
Primäre Amenorrhoe Gestagen positiv Östrogen positiv n=1	3 166	5,9	5,2
Sekundäre Amenorrh. Gestagen negativ Östrogen positiv n=19	4 755,5 / 7 402	1,97 / 0,72	1,69 / 0,99
Sekundäre Amenorrh. Gestagen positiv Östrogen positiv n=20	1 063,25 / 853,45	4,36 / 8,12	3,53 / 2,03

III. Diskussion

Statistische Befunde der endokrinen Parameter

Zur endokrinologischen Zuordnung der Amenorrhoe wurden die 3 Hormone Prolaktin, FSH und LH im Serum bestimmt. Bei einem gewissen Anteil des Patientenguts wurde ohne besondere Vorauswahl die Gonadotropinreserve durch Stimulierung der Hypophyse mit einem LH-Releasingfaktor gemessen (nach P. J. Keller werden im allgemeinen 25 - 100 g synthetisches LH-RH intravenös oder intramuskulär injiziert. Vorher sowie nach 15, 30, 60 und 120 Minuten wird im Serum radioimmunologisch LH bzw. FSH bestimmt (21)).

Die Messung dieser Parameter fand nach unserem Diagnoseschema statt; das bedeutet, daß die Zahl n der hormonellen Parameter nicht mit der absoluten Anzahl der untersuchten Patientinnen übereinstimmt. Zudem wurden im ersten Jahr der Hormonsprechstunde aus technischen Gründen die Hormone FSH und LH im Urin nach I.E./l untersucht; diese Meßwerte lassen sich nicht mit denjenigen im Serum korrelieren. So kamen relativ kleine statistische Kollektive zusammen.

Einige Ergebnisse wurden bereits in den vorhergehenden Kapiteln diskutiert.

1. FSH

Die FSH-Spiegel waren signifikant erhöht bei primärer Ovarialinsuffizienz (primäre Amenorrhoe 27,8 ng/ml im Mittel, sekundäre Amenorrhoe 33,96 ng/ml). Normale FSH-Werte wurden bei allen anovulatorischen Amenorrhoeen beobachtet (primäre Amenorrhoe 2,7 ng/ml, sekundäre Amenorrhoe 2,55 ng/ml). Patientinnen mit polyzystischem Ovarsyndrom hatten ebenfalls normale

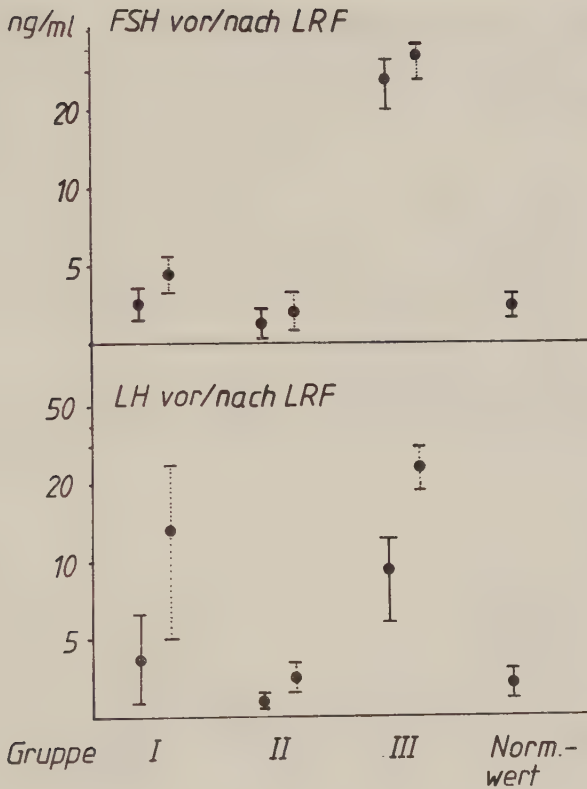


Abb. 5: Gonadotropinwerte des Patientenkollektivs mit primärer Amenorrhoe (jeweils Mittelwert mit Standardabweichung). Punktiert: Gonadotropinwerte nach Stimulierung durch LRF.

- Gruppe I : Gestagen positiv, anovulatorische Amenorrhoe
- Gruppe II : Gestagen negativ, Östrogen negativ: Amenorrhoe uteriner Genese oder Abflußhindernis
- Gruppe III: Gestagen negativ, Östrogen positiv, Gonadotropine normal - niedrig: hypophysäre-hypothalamische Amenorrhoe
- Gruppe IV: Gestagen negativ, Östrogen positiv, Gonadotropine hoch: Ovarialinsuffizienz

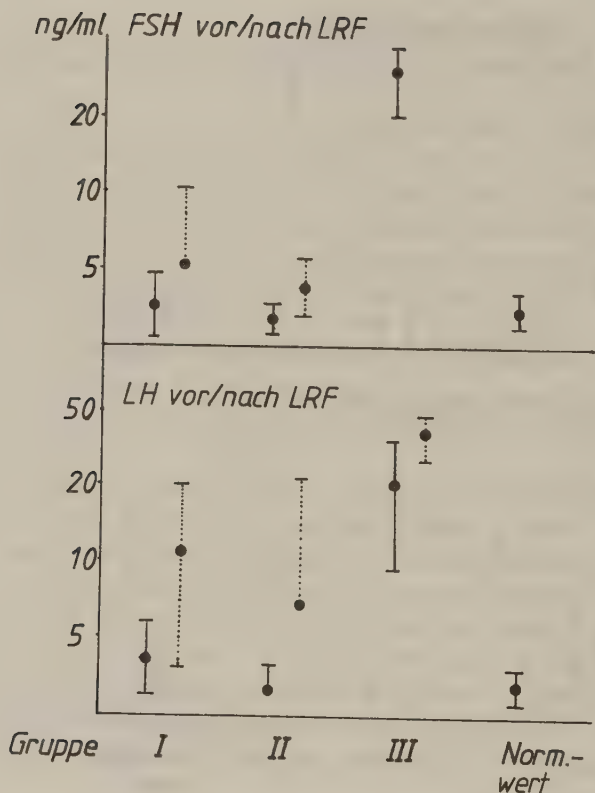


Abb. 6: Gonadotropinwerte des Patientenkollektivs mit sekundärer Amenorrhoe (jeweils Mittelwert mit Standardabweichung). Punktiert: Gonadotropinwerte nach Stimulierung durch LRF.

- Gruppe I : Gestagen positiv, anovulatorische Amenorrhoe
 Gruppe II : Gestagen negativ, Östrogen negativ:
 Amenorrhoe uteriner Genese oder Abflußhindernis
 Gruppe III: Gestagen negativ, Östrogen positiv,
 Gonadotropin normal - niedrig:
 hypophysäre - hypothalamische Amenorrhoe
 Gruppe IV : Gestagen negativ, Östrogen positiv,
 Gonadotropine hoch: Ovarialinsuffizienz

FSH-Werte (2,85 ng/ml). Bei Amenorrhoe mit uteriner Genese war das FSH normal.

Niedrige FSH-Werte wurden bei allen hypothalamisch-hypophysären Amenorrhoeen gemessen (1,3 ng/ml bei primärer Amenorrhoe, 1,7 ng/ml bei sekundärer Amenorrhoe). (Vergl. Abb. 5 und 6)

Bei Hyperprolaktinämie waren die FSH-Werte normal, wenn die Prolaktinwerte nur leicht erhöht waren; stark erhöhte Prolaktinwerte bei Verdacht auf Prolaktinom korrelierten mit niedrigen FSH-Werten.

Insgesamt waren diese Zuordnungen allerdings nicht signifikant. Diese Feststellung machten Bergh, Nillius, Wide (1) in ihren Untersuchungen ebenfalls.

2. LH

Die LH-Spiegel waren bei primärer und sekundärer Ovarialinsuffizienz ebenfalls erhöht (primäre Amenorrhoe 9,4 ng/ml im Mittel, sekundäre Amenorrhoe 20,06 ng/ml). Patientinnen mit polyzystischem Ovarsyndrom hatten bei normalen FSH-Spiegeln signifikant erhöhte LH-Spiegel (9,15 ng/ml im Mittel, siehe auch Speroff; Nillius e. a. (1, 35)). Uterine Amenorrhoeen zeigten normale LH-Werte. Patientinnen mit hypothalamisch-hypophysärer Amenorrhoe wiesen definitionsgemäß niedere LH-Werte auf. (Vergl. Abb. 5 und 6)

3. Basalprolaktin

Hyperprolaktinämien traten mit 3 Ausnahmen bei insgesamt 51 Patientinnen bei sekundärer Amenorrhoe auf. Gestagen positive Patientinnen wiesen im Mittel niedrigere Prolaktinwerte (1 063,25 E/ml) auf als die Gestagen negativen (4 755 E/ml). Bei Gestagen

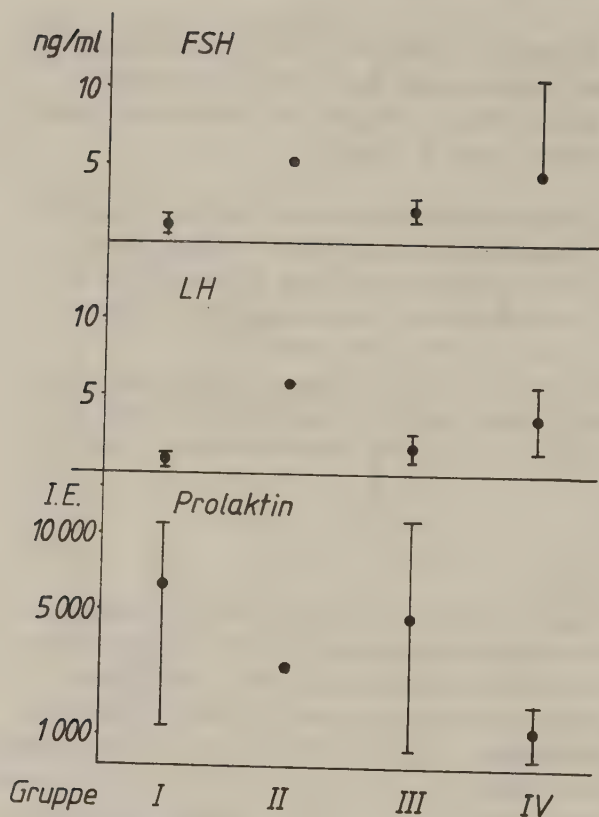


Abb. 7: FSH, LH und Prolaktinwerte im Serum des Patientenkollektivs mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe (jeweils Mittelwert mit Standardabweichung).

- Gruppe I : Primäre Amenorrhoe, Gestagen negativ, Östrogen positiv
 Gruppe II : Primäre Amenorrhoe, Gestagen positiv, Östrogen positiv
 Gruppe III: Sekundäre Amenorrhoe, Gestagen negativ, Östrogen positiv
 Gruppe IV : Sekundäre Amenorrhoe, Gestagen positiv, Östrogen positiv

positiven Patientinnen mit Hyperprolaktinämie waren die mittleren Gonadotropinwerte höher (FSH 4,36 ng/ml, LH 3,53 ng/ml) als bei Gestagen negativen Patientinnen (FSH 1,9 ng/ml, LH 1,7 ng/ml). Patientinnen mit Galaktorrhoe hatten höhere Prolaktinwerte (2 350 E/ml) als Patientinnen ohne Galaktorrhoe (1 253,3 E/ml). Die Erhöhung dieser Prolaktinwerte ist jedoch nicht signifikant. (Vergl. Abb. 7)

IV. Fraglichkeit der LRF-Stimulierungen

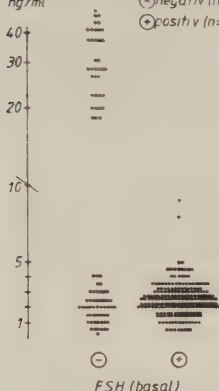
Die Aufklärung und Synthese des Releasing-Hormons für Gonadotropine, eine Entwicklung, die vor einigen Jahren mit dem Nobelpreis bedacht wurde, versprach neue diagnostische Möglichkeiten bezüglich der Erkennung von Störungen der Hypothalamus - Hypophysenachse. Man erwartete bei fehlender Reaktion auf die Gabe eines Gonadotropin-Releasing-Faktors einen hypophysären Defekt bzw. bei Ansprechen einen hypothalamischen. So wurde versucht, funktionelle Amenorrhoeen mit niederen basalen Gonadotropinwerten und ebensolche Amenorrhoeen organisch hypophysärer Ursache mittels LRF-Stimulierung zu differenzieren.

In unserer Untersuchung wurden bei einem Teil der Patientinnen LRF-Stimulierungen durchgeführt. Zunächst war zu erkennen, daß LRF in erster Linie eine vermehrte Ausschüttung von LH bewirkt (LH stieg im Mittel um 9,19 ng/ml an, FSH um 2,93 ng/ml). Demgegenüber ist also die Freisetzung von FSH gering. Die stärkste Ausschüttung von Gonadotropinen nach Stimulierung mit LRF wurde bei Patientinnen mit hypergonadotroper Amenorrhoe gemessen (primäre Amenorrhoe, Gestagentest negativ, FSH/LH hoch: FSH-Anstieg um 8,8 ng/ml, LH-Anstieg um 14,6 ng/ml; sekundäre Amenorrhoe, Gestagentest negativ, FSH/LH hoch: FSH-Anstieg um 4,73 ng/ml, LH um 15,36 ng/ml). Noch stärker ließ sich die LH-Ausschüttung bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarsyndrom stimulieren (LH-Anstieg um 25,68 ng/ml, FSH-Anstieg um 4,45 ng/ml), während FSH im Normbereich blieb (Abb. 8).

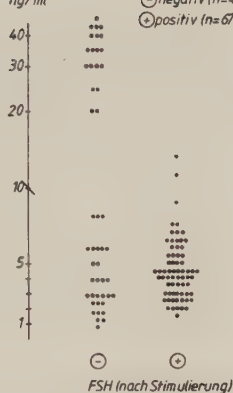
Eine geringe Stimulierbarkeit wiesen Patientinnen mit hypothalamisch-hypophysärer Amenorrhoe bei niedrigen FSH/LH-Werten auf (primäre Amenorrhoe, Gestagentest negativ, FSH/LH niedrig: FSH-Anstieg um 0,74 ng/ml, LH-Anstieg um 1,2 ng/ml; sekundäre Amenorrhoe: FSH-

Amenorrhoe / Gestagentest

ng/ml ⊖ negativ (n=87)
 ⊕ positiv (n=214)

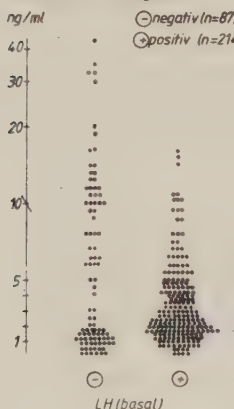


ng/ml ⊖ negativ (n=47)
 ⊕ positiv (n=67)



Amenorrhoe / Gestagentest

ng/ml ⊖ negativ (n=87)
 ⊕ positiv (n=214)



ng/ml ⊖ negativ (n=47)
 ⊕ positiv (n=67)

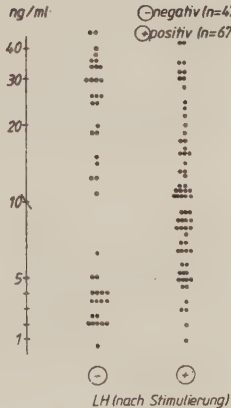


Abb. 8: Darstellung der Verteilung der Gonadotropinwerte (FSH, LH vor und nach Stimulierung durch LRF) bei Patientinnen mit Gestagen positiver und Gestagen negativer Amenorrhoe

Anstieg um 1,98 ng/ml, LH-Anstieg um 5,66 ng/ml).

Nach der Überlegung, daß bei fehlender Reaktion auf die Gabe eines Releasingfaktors eine hypophysäre Störung die Ursache wäre bzw. bei normalem Ansprechen eine hypothalamische, müßten sich in diesem Kollektiv 2 Gruppen bilden: eine mit normaler Stimulierbarkeit (klinisch: funktionelle hypothalamische Amenorrhoe) der Gonadotropinausschüttung, die andere mit deutlich geringerer oder gar keiner Stimulierbarkeit. Dies war nicht der Fall. Die gemessenen Werte lagen alle im gleichen Bereich.

Eine geringe Stimulierbarkeit der Hypophyse lag auch bei Patientinnen mit Hyperprolaktinämie vor (Hyperprolaktinämie bei sekundärer Amenorrhoe, Gestagentest negativ: FSH-Anstieg um 1,11 ng/ml und LH-Anstieg um 1,63 ng/ml; Hyperprolaktinämie bei sekundärer Amenorrhoe, Gestagentest positiv: FSH-Anstieg um 0,54 ng/ml, LH-Anstieg um 5,75 ng/ml).

Bei Patientinnen mit Gestagen positiver anovulatorischer Amenorrhoe war die Stimulierbarkeit der Gonadotropinausschüttung erwartungsgemäß normal (primäre Amenorrhoe: FSH-Anstieg um 1,6 ng/ml, LH-Anstieg um 10,6 ng/ml; sekundäre Amenorrhoe: FSH-Anstieg um 2,47 ng/ml, LH-Anstieg um 7,87 ng/ml).

Bei einer statistischen Betrachtung dieser Werte ließ sich keine signifikante Zuordnung treffen. Die gemittelten Werte scheinen allerdings eine gewisse Tendenz aufzuweisen, obwohl auch ganz gegensätzliche (niedere oder fast exzessive) LRF-Reaktionen auftraten (z. B. bei normogonadotroper anovulatorischer Amenorrhoe).

Die Auswertung der Ergebnisse zeigt also, daß die LRF-Stimulierung der Hypophyse von fraglicher diagnostischer Aussagekraft ist. Diese Feststellung

wurde auch von anderen Autoren (1, 7) in verschiedenen Untersuchungen getroffen. Bergh e. a. und Böhm e. a. (1, 7) fanden eine einzige signifikante Veränderung nach LRF-Stimulierung, nämlich eine signifikant niedrigere LH-Ausschüttung nach LRF bei Patientinnen mit Anorexia nervosa.

V. Zusammenfassung

Am Beispiel einer Untersuchung von 436 Fällen mit Amenorrhoe aus dem Krankengut der Hormonsprechstunde der II. Universitätsfrauenklinik München im Zeitraum von November 1977 - April 1980 wurde ein einfaches Diagnoseschema entwickelt. Durch Prolaktinbestimmung, Gestagentest, Östrogentest, Gonadotropinbestimmung und, falls notwendig, Chromosomenanalyse wurde in logischer Schrittfolge das Symptom Amenorrhoe abgeklärt. Dabei konnten die Patientinnen verschiedenen Kollektiven zugeordnet werden. Es wurden Gruppierungen erstellt, die sich nach den therapeutischen Wünschen der Patientinnen (Kinderwunsch, Kontrazeption) richteten. Die bestimmten endokrinen Parameter FSH, LH und Prolaktin wurden auf ihren diagnostischen Wert hin untersucht und die Stimulierung der Gonadotropinausschüttung durch LRF auf ihre Aussagekraft hin diskutiert.

Literatur:

1. Bergh T., Nillius S.J., Wide L.

Serum prolactin and gonadotropin levels before and after luteinizing hormone releasing hormone in the investigation of amenorrhea.

Br.J.Obstet.Gynaecol. 85 (12) 945-56 / Dec 78

2. Besser G.M.

Amenorrhea - its investigation and the assessment of the role of prolactin.

In James V.H. e.a.: The endocrine function of the human ovary, London Academic Press 1976 261-5

3. Bettendorf e.a.

Symposion über Gonadotropintherapie: Zum Problem der Gonadotropinbehandlung

Geburtshilfe und Frauenheilkunde 36 (1976) 1 017-42

4. G.Bettendorf, M.Breckwoldt und F.Lehmann

Ovulationsauslösung mit Gonadotropinen

Zentralblatt Gynäkologie 94 (1972) 1 687-96

5. G.Bettendorf

Behandlung der Anovulation mit Gonadotropinen

Der Gynäkologe 3 (1969) 130-38

6. G.Bettendorf,V.Insler

Clinical application of human gonadotropins
Stuttgart Thieme (1970)

7. Böhm P.,Fenske M.,Häffele R.,König A.

Limited significance of the LRH test in the
diagnosis of ovarian dysfunction
Acta endocrinologica 89 (1978) 438-44

8. H.G.Bohnet,J.P.Hanker,H.P.G.Schneider

Diagnostik und Therapie der Amenorrhoe
Münchener Medizinische Wochenschrift 122 (1980)
Nr.26 957-60

9. H.Breuer,D.Hamel,H-L.Krüskremper

Methoden der Hormonbestimmung
Stuttgart Thieme (1975) 307

10. Falk R.J.

Euestrogenic ovarian failure
Fertility - Sterility 28 (4) 502-03 April 77

11. Gemzell C.A.

American Journal of Obstetrics and Gynecology 121 311

12. Greenblatt R.B.

Chemical induction of ovulation
Fertility - Sterility 12 (1961) 402

13. Giusti G. e.a.

Classification and procedure for the evaluation
of amenorrhea; the clinician's view
In James V.H. e.a.: The endocrine function of the
human ovary, London Academic Press (1976) 267-73

14. A.Gronau, F.Lehmann, F.Leidenberger, G.Bettendorf

Ergebnisse der Routinetherapie mit Clomiphen
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 38 (1978) 775-84

15. Hull M.G. e.a.

Female hypogonadisme - therapy orientated diagnosis
of secondary amenorrhea
In James V.H. e.a.: The endocrine function of the
human ovary, London Academic Press (1976) 245-59

16. Jaszmann L., V.Sternthal

Fortschritt in der Behandlung des Galaktorrhoe -
Amenorrhoe - Syndroms: Ovulationsauslösung und
Hemmung der Milchsekretion mit 2-Brom-Alpha-Ergo-
cryptin
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 34 (1974) 59

17. Jewelewicz R.

The diagnosis and treatment of amenorrheas
Fertility and Sterility 27 (12) Dec. 76 1347-58

18. R.Kaiser

Hormonale Behandlung von Zyklusstörungen
Stuttgart Thieme (1975)

19. R.Kaiser

Amenorrhoe
Der Gynäkologe Jan 1969 104-11

20. C.Kaufmann

Umwandlungen der Uterusschleimhaut einer kastrierten
Frau aus dem atrophischen Stadium in das der sekre-
torischen Funktion durch Ovarialhormone
Zentralblatt für Gynäkologie (1932)

21. P.J.Keller

Hormonale Störungen in der Gynäkologie, Diagnostik
und Behandlung
Springer (1977)

22. P.J.Keller

Amenorrhoe
Schweizer Medizinische Wochenschrift 106 (34) 1154-9 (1976)

23. P.J.Keller

Ovulationsinduktion und Behandlung der Amenorrhoe
Sexualmedizin 9 276-80 (1980)

24. Kletzky O.A. e.a.

Clinical categorisation of patients with secondary
amenorrhea using progesterone induced uterine bleed-
ing and measurement of serum gonadotropin levels
American Journal Obstet.and Gynecol. 121 (Mar 1975)
695-703

25. Katz M.a.P.J.Carr

Abnorme LH - Ausscheidung nach synthetischem Gonado-
tropin-Releasing-Hormon bei Patientinnen mit poly-
cystischem Ovar
J.Endocrin. London 70 (1976) 163-71

26. Knobil E. e.a.

Control of Rhesus Monkey Menstrual Cycle:Permissive
role of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone
Science, Vol 207 21 (March 1980) 1371-73

27. C.Lauritzen

Sekundäre Amenorrhoe nach hormonalen Kontrazeptiva
Med.Klinik 73 (39) 1343-50 (Sept.1978)

28. Nakano R. e.a.

A schematic approach to the work up of amenorhea
Fertility and Sterility 28 (3) 229-36 (Mar 1977)

29. F.Peters,D.Richter,M.Breckwoldt

Sekundäre Amenorrhoe - Zusammenhänge zwischen endo-
krinologischen und psychosomatischen Befunden
Deutsche Med.Wochenschrift 103 (1978) 898-902

30. H.Rheder

Gonadentumoren bei Intersexualität
Gynäkologe 9, (1976) 30-38

31. H.K.Rjosk e.a.

Hyperprolaktinämische Amenorrhoe - klinische Be-
deutung, endokrine Befunde, Therapie
Geburtshilfe - Frauenheilkunde 36 (1976) 575-87

32. H.K.Rjosk e.a.

Zur klinischen Bedeutung von Prolaktin
Geburtshilfe - Frauenheilkunde 36 (1976) 62-65

33. H.K.Rjosk e.a.

Prolaktinüberschuß - häufige Ursache von Ameno-
rrhoe und Galaktorrhoe
Med.Klinik 75 (1980) 609-12

34. Shearman R.P., Fraser I.S.

Impact of new diagnostic methods on the differential
diagnosis and treatment of secondary amenorrhea
The Lancet (June 4 1977) 1195-97

35. Speroff L. e.a.

Amenorrhea - differential diagnosis of amenorrhea
of all types and chronologies,utilizing routine
procedure available to all physicans
In Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility
Williams & Wilkins Company (1974)

36. H.D.Taubert

Die medikamentöse Auslösung der Ovulation mit
Clomiphen
Der Gynäkologe 3 (1969) 139-48

37. H.D.Taubert,O.Jürgensen

Behandlung der ovulatorischen Sterilität mit Clomiphen
Zentralblatt Gynäkologie (1972) 1043

38. Van Campenhout J.,Papaz S.,Blanchet P.,Wyman H.,Somma M.

Pituitary responses to the synthetic luteinizing
hormone releasing hormone in thirty four cases of
amenorrhea or oligomenorrhea associated with galak-
torrhea
American J. of Obstet. and Gynecol. 127 (7) 723-8 (Apr.77)

39. L.Vačzi,Gy.Sándor,J.Lázsló

Zytogenetische Analyse bei Frauen mit primärer
Amenorrhoe
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 36 (1976) 872-76

40. R.Wenner, L.Varga

Prolaktinhemmung mittels Ergocryptin
Acta endocrinologica Suppl. 159 (1972) 40

41. Woolf P.D.,

Hypothyreoidisme and amenorrhea due to hypothalamic insufficiency - a study in four young women
American Journal of Medicine 63 343-47 (Sept.1977)

Lebenslauf:

Name: Karl-Ludwig Rodegast

Geburtstag, -ort: 1. September 1949, Reutlingen

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Eltern: Paul Rodegast, geb. 11. 6. 1908, Oberstudienrat i. R.

Ilse Rodegast, geb. Hoffmann, geb. 18. 7. 1913, Hausfrau

Familienstand: Verheiratet seit 17. 10. 1975 mit

Edeltraud Rodegast, geb. Pommer, Ärztin

Kind: Peter Rodegast, geb. 26. 5. 1979

Schulausbildung und Berufstätigkeit:

1956 - 1960 Volksschule

1960 - 1968 Friedrich-List-Gymnasium, Reutlingen

1968 Abitur

1968 - 1970 Wehrdienst

1970 - 1971 Physikstudium an der Universität Tübingen

1971 - 1975 Berufsausbildung und Tätigkeit beim
Deutschen Wetterdienst

1975 - 1981 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

1981 Staatsexamen und Approbation

